

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

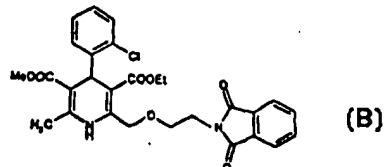
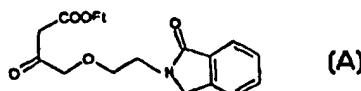
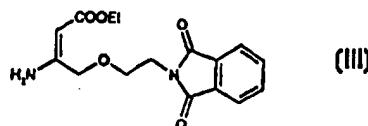
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina InternacionalSOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 209/48, 401/12 // (C07D 401/12, 209;48, 211;90)	A1	(11) Número de publicación internacional: WO 00/24714 (43) Fecha de publicación internacional: 4 de Mayo de 2000 (04.05.00)
(21) Solicitud internacional: PCT/ES99/00333		(81) Estados designados: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Fecha de la presentación internacional: 18 de Octubre de 1999 (18.10.99)		
(30) Datos relativos a la prioridad: P 9802240 26 de Octubre de 1998 (26.10.98)	ES	
(71) Solicitante: ESTEVE QUIMICA S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Déu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).		Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i>
(72) Inventores: COPPI, Laura; Vilamari, 86-88, E-08015 Barcelona (ES). GASANZ GUILLEN, Yolanda; Ronda de Guinardó, 68, E-08025 Barcelona (ES). CAMPON PARDO, Julio; Industria, 143, E-08025 Barcelona (ES).		
(74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Marcelino etc.; Passeig de Gràcia, 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).		

(54) Title: INTERMEDIATE FOR THE SYNTHESIS OF AMLODIPINE, PREPARATION PROCESS AND CORRESPONDING UTILIZATION

(54) Título: INTERMEDIO PARA LA SINTESIS DE AMLODIPINO, PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION Y UTILIZACION CORRESPONDIENTE



(57) Abstract

Intermediate product for the synthesis of amlodipine, process for its preparation and its utilization. The intermediate product is 3-amino-4-(2-phthalimido)ethoxycrotonate of ethyl and has the formula (III). The preparation process comprises the reaction of acetoacetate having the formula (A) with ammonium acetate; it is used for the preparation of the compound having the formula (B) through the reaction of 3-amino-4-[2-(phthalimido)ethoxy]crotonate of ethyl with a derivative of benzylidene.

(57) Resumen

Intermedio para la síntesis del amlodipino, procedimiento para su obtención y utilización correspondiente. El intermedio es el 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo y es de fórmula (III). El procedimiento para su obtención comprende la reacción del acetoacetato de fórmula (A), con acetato amónico; y su utilización es para la preparación del compuesto de fórmula (B) llevándose a cabo

-1-

INTERMEDIO PARA LA SINTESIS DE AMLODIPINO, PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN CORRESPONDIENTE

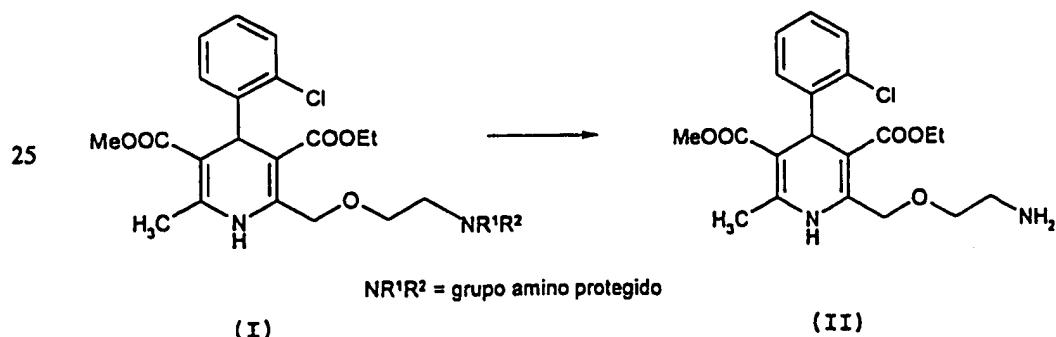
5

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a un intermedio para la síntesis
10 del amlodipino, a un procedimiento para su obtención y a una utilización
del intermedio.

La invención pertenece al campo de la química heterocíclica y, tal como ya se ha indicado, se refiere a un intermedio químico, el 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo, su proceso de preparación, y su utilización para la síntesis del compuesto 2-((2-aminoetoxi)metil)-4-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidropiridina, denominado genéricamente amlodipino, producto con actividad terapéutica utilizado como agente antiisquémico y antihipertensivo.

En la patente EP 0 089 167 se describe la utilización de 1,4-dihidropiridinas de fórmula I, como precursores inmediatos del Amlodipino de fórmula II.



30

La patente EP 0 060 674 describe dos procedimientos para la preparación de 1,4-dihidropiridinas que contienen en la posición 2 un substituyente con un grupo amino y que poseen utilidad antiisquémica y

-2-

antihipertensiva. En los dos casos, los rendimientos que indican son muy bajos ($\approx 15\%$) y los productos tienen que ser purificados por cromatografía, lo que hace difícil su aplicación industrial.

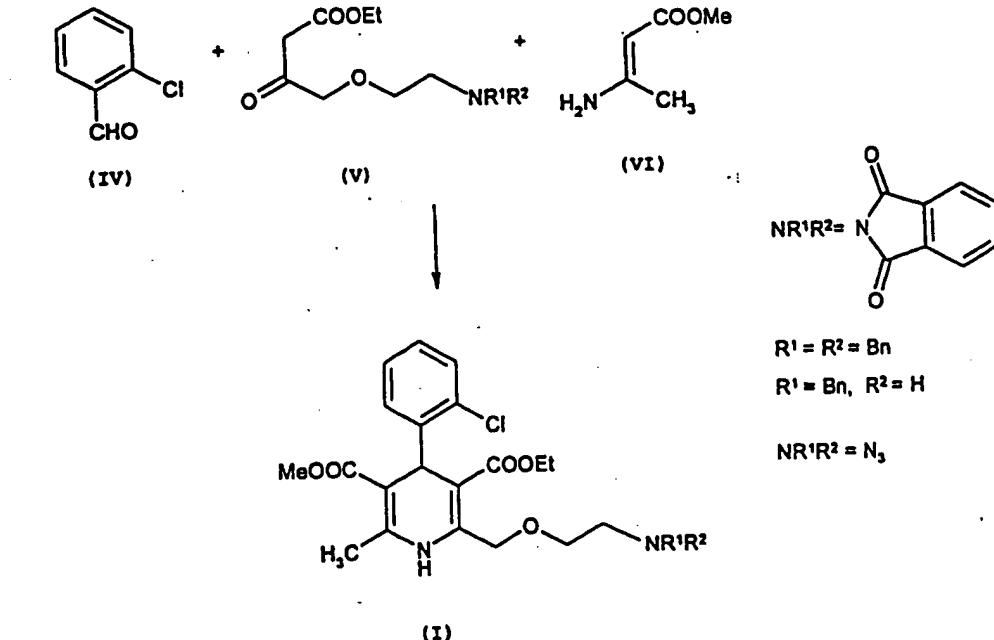
La patente EP 0 089 167 describe la preparación de varias 1,4-dihidropiridinas de fórmula I, precursoras del amiodipino, siguiendo los mismos procedimientos indicados en la patente EP 60674:

- (a) En el caso en que los grupos aminoprotectores son bencilo, azido o ftalimido, por reacción del 2-clorobenzaldehido (IV) con el acetoacetato de etilo (V) y 3-aminocrotonato de metilo (VI)

15

20

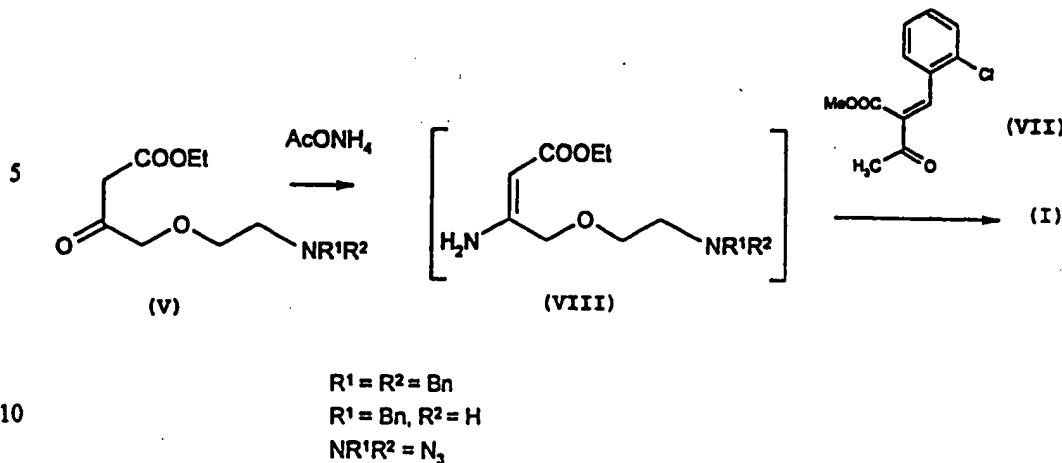
25



30

- (b) Alternativamente, en el caso en que los grupos aminoprotectores son bencilo y azido, por reacción del benciliden derivado (VII) con el aminocrotonato (VIII), este último preparado "in situ" a partir del acetoacetato de etilo correspondiente (V) y acetato amónico.

-3-



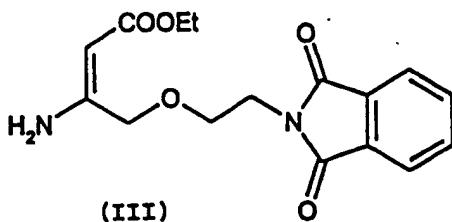
Con ambos procedimientos los rendimientos obtenidos son muy bajos (30% y 11% respectivamente en el caso del grupo protector azido, $NR^1R^2=N_3$). Por otra parte, los aminocrotonatos intermedios (VIII) no se aislan ni se caracterizan ya que se preparan "in situ" a partir del acetoacetato de etilo correspondiente (V) previamente a la reacción con el bencilidén derivado (VII). En la literatura no se ha encontrado descrito el 15
aislamiento ni la caracterización de estos aminocrotonatos (VIII). Los autores de la presente invención han intentado aislar sin éxito el compuesto de fórmula VIII descrito en la patente EP 0 089 167, siendo $R^1 = R^2 = Bn$. Esta patente describe estos compuestos como preparados "in 20
situ" (pág 8), sin ninguna comprobación experimental sobre sus
25
características o estructura química.

Debido a que los acetoacetatos (V) y el bencilidén derivado (VII) son aceites, era fundamental disponer de un intermedio sólido que permitiera obtener compuestos de fórmula (I) con alto rendimiento y pureza.

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, el 3-amino-30
4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo , de fórmula III

-4-

5

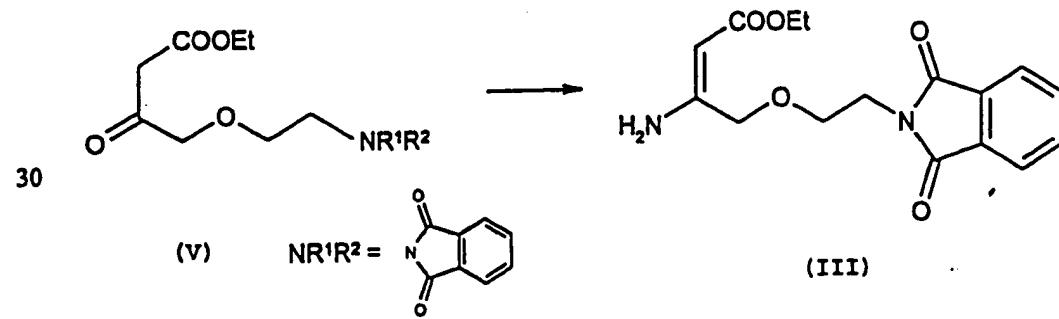


10 El nuevo compuesto de fórmula III ha podido aislarse en estado sólido permitiendo así su purificación, identificación y caracterización. Este compuesto ha resultado ser muy útil como intermedio para la síntesis de la 4-(2-clorofenil)-3-ethoxycarbonil-5-methoxycarbonil-6-metil-2-(2-fthalimidoetoxi)metil-1,4-dihidropiridina (de fórmula I, donde NR¹R² = fthalimido) precursor inmediato del amlodipino.

15

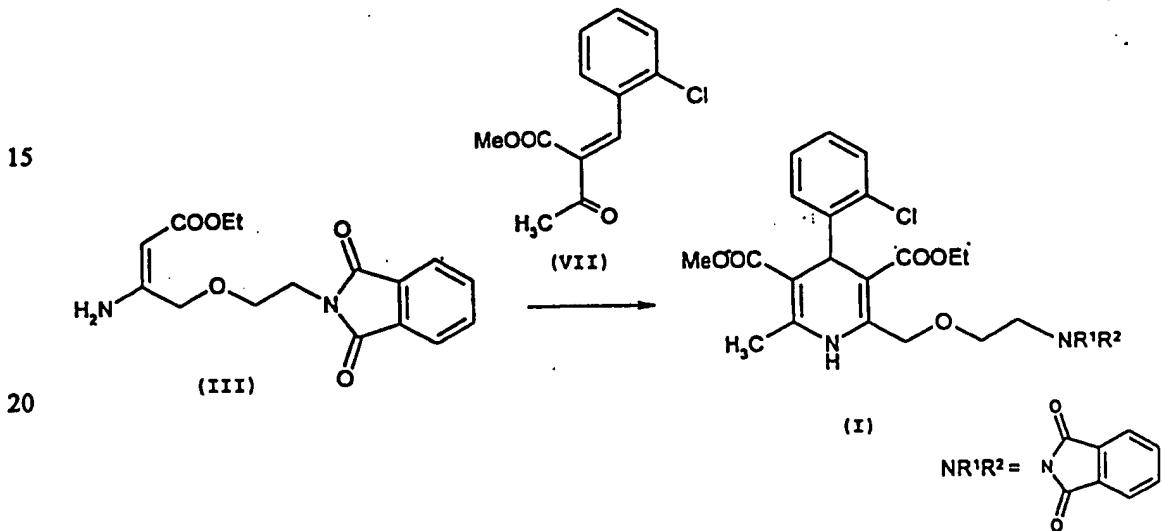
El procedimiento de preparación de III consiste en la reacción del 4-[2-(fthalimido)etoxi]acetato de etilo (V, NR¹R² = fthalimido) con acetato amónico en un medio de reacción, que preferentemente es un disolvente orgánico (etanol, isopropanol, tolueno, xileno, etc.) rindiendo el producto deseado en estado sólido y con un buen rendimiento y un alto grado de pureza. La reacción tiene lugar a una temperatura entre 10°C y la temperatura de refluo, preferiblemente entre 50 y 70°C, y con un dispositivo Dean-Stark que permite la separación del agua formada en la reacción. Al término de la misma el producto se cristaliza en un alcohol 20 aislándose en forma sólida, quedando las impurezas disueltas en las aguas madres.

25



-5-

Una utilización de interés del 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo (de fórmula III) sólido se obtiene haciéndolo reaccionar con 2-(2-cloro-benciliden)acetoacetato de metilo (de fórmula VII) en un disolvente orgánico (metanol, etanol, isopropanol, tolueno, xileno), preferiblemente etanol, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de refluxo, preferiblemente entre 60 y 80°C. La reacción se mantiene entre 12 y 24 horas, al cabo de las cuales se enfria con lo que cristaliza la 4-(3-clorofenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-2-(2-ftalimidoetoxi)methyl-1,4-dihidropiridina (I; NR¹R² = ftalimido) que se aísla con alto grado de pureza y rendimiento, superior a los descritos en la literatura.



25 A continuación, se describen unos ejemplos que ilustran la invención.

EJEMPLO 1

30

3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo (III)

-6-

32 g (100 m.moles) de 4-[2-(ftalimido)etoxi]acetooacetato de etilo en 200 ml de tolueno se hacen reaccionar con 8,1 g (105 m.moles) de acetato amónico a 65°C durante 4 horas eliminando el agua formada en la reacción mediante un Dean-Stark. Se evapora el tolueno hasta sequedad y el residuo de la destilación se cristaliza en isopropanol rindiendo 24,5 g (rdt. 77%) de un sólido beige que corresponde a 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo .

pf: 90-92°C,

IR(KBr): 3335, 3187, 1675, 1619, 1578, 1540, 1401, 1385 cm⁻¹

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,8 (m, 4H, ar), 7,5 (s, 1H, NH₂), 6,7 (s, 1H, NH₂), 4,4 (s, 1H, -CH=), 3,9 (m, 4H, -COCH₂-, =C-CH₂O-), 3,8 (t, 2H, -OCH₂-), 3,6 (t, 2H, -CH₂N), 1,1 (t, 3H, CH₃)

EJEMPLO 2

15

4-(2-clorofenil)-3-eticarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-2-(2-ftalimidoetoxi)metil-1,4-dihidropiridina.

20

24.0 g (75,4 milímoles) de 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo y 18,9 g (79,2 milímoles) de 2-(2-clorobenciliden)-acetooacetato de metilo en 64 ml de etanol se calientan a reflujo durante 20 horas. Se diluye la mezcla de reacción con 56 ml de etanol y se enfriá para cristalizar el producto. Se obtienen 14,2 g (rdt. 70%) de 4-(2-clorofenil)-3-eticarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-2-(2-ftalimidoetoxi)metil-1,4-dihidropiridina.

25

Pf: 150-151°C

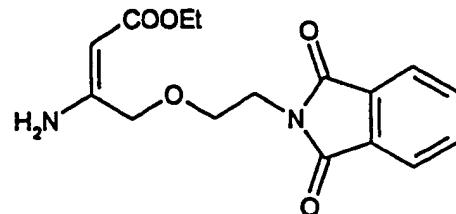
IR (KBr): 3370, 1712, 1489, 1422, 1392, 1287, 1201, 1122, 1102, 1024 cm⁻¹

-7-

REIVINDICACIONES

1.- Intermedio para la síntesis de amlodipino, dicho intermedio
 5 siendo de nombre 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo, de
 fórmula III

10

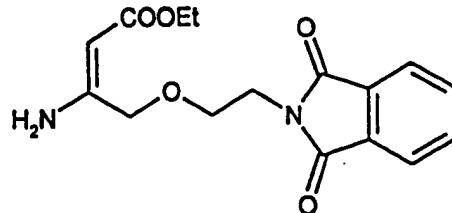


(III)

15

2.- Procedimiento para la obtención de un intermedio de nombre 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo de fórmula III

20

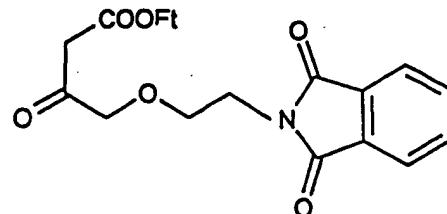


(III)

25

caracterizado porque comprende la reacción del acetoacetato de fórmula

30



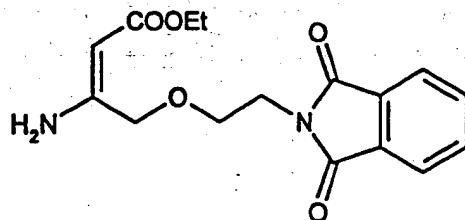
-8-

con acetato amónico, obteniendo dicho intermedio, el cual es objeto de aislamiento en forma sólida por cristalización en el mismo medio de reacción.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque
5 dicho medio de reacción es un disolvente orgánico.

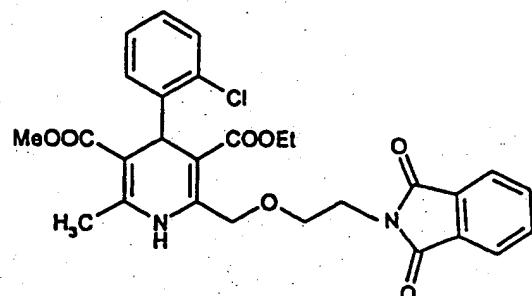
4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque
dicho disolvente orgánico es etanol, isopropanol o tolueno.

5.- Procedimiento de utilización del 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo de fórmula III



(III)

para la preparación del compuesto de fórmula

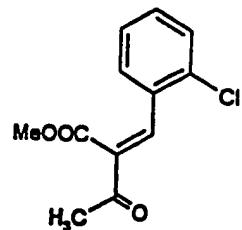


25

carakterizado por comprender la reacción de dicho 3-amino-4-(2-ftalimido)etoxi)crotonato de etilo con un benziliden derivado de fórmula VII

-9-

5



(VII)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 99/00333

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D 209/48, C07D 401/12 // (C07D 401/12, 209:48, 211:90)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 88/01266 A (BYK GULDEN LOMBERG), 25 February 1988 (25.02.88) Page 12, compound III; page 16; claim 6, compound III.	1-5
A	EP 89167 A (PFIZER) 21 September 1983 (21.09.83) Page 8, compound VI; page 37, method b)	1-5
A	EP 60674 A (PFIZER), 22 September 1982 (22.09.82) Claim 8, compound V; exemple 31; page 8, method 2.	1-5
A	EP 116769 A (PFIZER), 29 August 1984 (29.08.84) Page 12, method b); page 80	5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

• Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"g" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 1999 (13.12.99)

Date of mailing of the international search report

28 December 1999 (28.12.99)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

S.P.T.O